

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offizieller
⑪ DE 3405663 A1

⑤ Int. Cl. 4:
C07C 35/16



⑳ Aktenzeichen: P 34 05 663.7
㉔ Anmeldetag: 17. 2. 84
㉕ Offenlegungstag: 22. 8. 85

DE 3405663 A1

㉗ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt, DE

㉘ Erfinder:
Praefcke, Klaus, Prof. Dr.-Ing.; Kohne, Bernd, Dr.,
1000 Berlin, DE

㉙ Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit

Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit aus myo-Inosit über myo-Inosose, wobei man das nach der Oxidation erhaltene Gemisch einer Veresterung unterwirft, bei der ein gut kristallisierender Ester der myo-Inosose entsteht, der anschließend durch Reduktion und Hydrolyse in scyllo-Inosit überführt wird.

DE 3405663 A1

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit aus myo-Inosit über myo-Inosose, dadurch gekennzeichnet, daß man das nach der Oxidation erhaltene Gemisch einer Veresterung unterwirft, bei der ein gut kristallisierender Ester der myo-Inosose entsteht, der anschließend durch Reduktion und Hydrolyse in scyllo-Inosit überführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Veresterung mit Carbonsäuren oder deren reaktionsfähigen Derivaten durchführt.
3. Verfahren zur Abtrennung von nicht umgesetztem myo-Inosit aus dessen myo-Inosose enthaltenden Oxidationsprodukten, dadurch gekennzeichnet, daß die myo-Inosose als gut kristallisierender Ester selektiv auskristallisiert wird.

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

16. Februar 1984

Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit aus myo-Inosit.

- Es sind bereits eine ganze Reihe von Darstellungsver-
fahren des in Flora und Fauna weit verbreiteten Natur-
stoffes scyllo-Inosit bekannt [zum Beispiel durch bio-
logische Oxydation von myo-Inosit zu myo-Inose und
Reduktion (Th. Posternak, Helv. Chim. Acta, 24, 1045
(1941); durch Hydrierung von Hexahydroxybenzol
(R.C. Anderson und E.S. Wallis, J. Am. Chem. Soc. 70,
293 (1948); durch Reduktion von Pentaacetyl-myo-inosose
mit NaBH_4 und Verseifung (N.Z. Stanazev und M. Kates,
J. Org. Chem. 26, 912 (1961); durch basische Kondensation
von "D-xylo-Hexos-5-ulose" zu myo-Inosose und Reduktion
(D.F. Kiely und H.G. Fletscher, J. Am. Chem. Soc. 90,
3289 (1968) und durch nucleophile Öffnung von cis-Trioxa-
tris- σ -homobenzol (R. Schwesinger, H. Fritz und
H. Prinzbach, Angew. Chem. 85, 1110 (1973))].

- Die Methode der selektiven, katalytischen Oxidation der
axialen Hydroxylgruppe des myo-Inosits mit Pt/O_2 [K. Heyns
und H. Paulsen, Chem. Ber. 86, 833 (1953) bzw. Angew.
Chem. 69, 600 (1957)] zur myo-Inosose und deren Reduktion

[D. Reymond, Helv. Chim. Acta, 59, 492 (1957)] schien in möglichst wenigen Synthese- und Reinigungsstufen, ausgehend von billigen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien, zum gewünschten Produkt zu führen.

- 5 Da bei der Oxidation des myo-Inosits jedoch lediglich Umsätze von 75-80 % erreicht werden, ist eine Abtrennung des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials notwendig, um bei der nachfolgenden Reduktion scyllo-Inosit in hoher Reinheit zu erhalten. Die von Heyns und Paulsen vorgeschlagene Methode über das Phenylhydrazon der myo-Inosose ist
10 im halbertechnischen oder technischen Maßstab nicht mit vertretbarem Aufwand durchführbar und würde überdies zu einer unerwünschten Abwasserbelastung führen. Eigene Versuche zeigten weiterhin, daß die Phenylhydrazonmethode außer-
15 ordentlich schwierig reproduzierbar war.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, ein verbessertes Verfahren zur Synthese von scyllo-Inosit sowie zur Abtrennung von nicht umgesetztem myo-Inosit aus dessen myo-Inosose enthaltenden Oxidationsprodukten zu finden,
20 die die beschriebenen Nachteile nicht oder nur in geringerem Maße aufweisen.

- Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß man das nach der Oxidation des myo-Inosits erhaltene Gemisch einer Veresterung unterwirft und die myo-Inosose als gut kristallisierenden Ester selektiv auskristallisiert. Diese Ester
25 können anschließend durch Reduktion und Hydrolyse in scyllo-Inosit überführt werden.

- Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von scyllo-Inosit aus myo-Inosit über myo-Inosose, dadurch gekennzeichnet, daß man das nach der
30 Oxidation erhaltene Gemisch einer Veresterung unterwirft,

bei der ein gut kristallisierender Ester der myo-Inosose entsteht, der anschließend durch Reduktion und Hydrolyse in scyllo-Inosit überführt wird, sowie ein Verfahren zur Abtrennung von nicht umgesetztem myo-Inosit aus dessen
5 myo-Inosose enthaltenden Oxidationsprodukten, dadurch gekennzeichnet, daß die myo-Inosose als gut kristallisierender Ester selektiv auskristallisiert wird.

Die Oxidation von myo-Inosit kann prinzipiell nach allen bekannten Verfahren durchgeführt werden, beispielsweise durch biologische Oxidation oder durch selektive
10 Oxidationsmittel wie N-Bromsuccinimid, Silbercarbonat/Celite oder Chlor/Pyridin. Vorzugsweise erfolgt die Oxidation in wässriger Lösung bei 30-80°, insbesondere bei 45-60° als katalytische Dehydrierung mit Edelmetall-
15 katalysatoren, vorzugsweise Platinkatalysatoren, und Sauerstoff.

Das Reaktionsgemisch kann ohne weitere Reinigungsoperationen verestert werden. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch nach Entfernen des Katalysators eingedampft. Der
20 Rückstand wird mit einer Säure oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate verestert. Als reaktionsfähige Derivate eignen sich insbesondere Säurehalogenide, vor allem die Chloride und Bromide, Anhydride (auch gemischte Anhydride), ferner Azide oder Ester, insbesondere Alkylester
25 mit 1-4 C-Atomen in der Alkylgruppe.

Die Veresterung kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Gut geeignet sind insbesondere Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Phosphorsäurehexamethyltri-
30 amid und Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Sulfolan. Die Veresterung kann auch vorteilhaft in Abwesenheit eines Lösungsmittels, z. B. durch einfaches Mischen der Komponenten,

gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich zwischen -20° und 80° , vorzugsweise zwischen 0° und 50° . Bei diesen Temperaturen sind die Veresterungsreaktionen
5 in der Regel nach 15 Minuten bis 48 Stunden beendet.

Im einzelnen hängen die Reaktionsbedingungen für die Veresterung weitgehend von der Natur der verwendeten Säuren (oder deren reaktionsfähigen Derivate) ab. So wird eine freie Carbonsäure in der Regel in Gegenwart
10 einer starken Säure, beispielsweise einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, umgesetzt. Eine bevorzugte Reaktionsweise ist die Umsetzung eines Säureanhydrids (vorzugsweise eines Carbonsäureanhydrids wie Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid oder Butter-
15 säureanhydrid) oder eines Säurechlorids mit dem Reaktionsgemisch. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in einem sauren Milieu durchgeführt, wobei als Säuren Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure oder auch Lewis-Säuren von
20 Bedeutung sind.

Die Umsetzung kann jedoch auch in einem basischen Milieu, beispielsweise in Gegenwart von Alkalimetallcarbonaten bzw. -hydrogencarbonaten wie Natriumcarbonat, Natrium-
25 hydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalimetallacetate wie Natrium- oder Kaliumacetat, Erdalkalimetallhydroxide wie Calciumhydroxid oder organischen Basen wie Triethylamin, Pyridin, Lutidin, Kollidin oder Chinolin.

Als Säuren kommen insbesondere aliphatische Carbonsäuren
30 (beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure) oder aromatische Carbonsäuren (beispielsweise Benzoesäure) in Frage. Es können auch substituierte Benzoesäuren verwendet werden.

Das Reaktionsgemisch der Veresterung wird in an sich bekannter Weise aufgearbeitet und das Ester-Derivat der myo-Inosose durch Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel erhalten. Als Lösungsmittel gut geeignet sind insbesondere Ether wie Diethylether, Di-isopropylether, Di-n-propylether oder Di-n-butylether, Ketone wie Aceton oder Methylethylketon, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, Ester wie Ethylacetat oder Gemische solcher Lösungsmittel. Besonders bevorzugt sind Lösungsmittelgemische, die überwiegend aus Ether bestehen und 1 bis 10, insbesondere 2 bis 5 Vol.% Alkohol enthalten.

Die gut kristallisierenden Ester-Derivate der myo-Inosose sind weitestgehend frei von Ester-Derivaten des myo-Inosits und können ohne weitere Reinigung zur Darstellung von scyllo-Inosit oder auch für andere Verwendungszwecke eingesetzt werden. Eine weitere Umkristallisation führt in der Regel zu einer Absenkung des Schmelzpunktes.

Die Reduktion und Hydrolyse der Ester-Derivate der myo-Inosose zu scyllo-Inosit kann prinzipiell nach allen bekannten Verfahren erfolgen, vorzugsweise durch eine Abwandlung bzw. Kombination bekannter Vorschriften [A. Kirsch, C. von Sonntag und D. Schulte-Frohlinde, J. Chem. Soc., Perkin II, 1975, 1334 und N. Z. Stanazev und M. Kates, J. Org. Chem. 26, 912 (1961)]. Das Esterderivat der myo-Inosose wird mit Natriumborhydrid/Methanol reduziert. Zur Abtrennung des Borates wird das Reaktionsgemisch nach Ansäuerung mehrmals mit Methanol versetzt und dasselbige ohne Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand wird durch Kristallisation reiner scyllo-Inosit erhalten.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen:

Darstellung des Platinkatalysators:

8,5 g Platin-II-oxid werden in 125 ml Wasser unter Rühren
5 bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert, bis die
Wasserstoffaufnahme praktisch beendet bzw. deutlich ver-
langsamt ist (ca. 24 h). Dabei ist eine Überhydrierung,
kenntlich durch Abscheidung eines Metallspiegels bzw. von
Metallflittern, zu vermeiden, da sonst die Wirksamkeit
10 abnimmt. Die so erhaltene Platinsuspension wird durch
mehrfache Evakuierung von Wasserstoff befreit und kann
direkt für die nachfolgende Vorschrift eingesetzt werden.
Der Katalysator kann für mehrere Reaktionscyclen verwendet
werden.

15 Penta-O-acetyl-myo-inosose:

In eine Mischung aus 700 ml Wasser, 16,0 g myo-Inosit
und dem aus 8,5 g Platin-II-oxid durch Hydrierung er-
haltenen Pt-Katalysator wird unter Rühren bei 50-55 °C
für 5 Stunden ein Sauerstoffstrom eingeleitet. Der Kata-
20 lysator wird dann abfiltriert und kann wiederholt verwen-
det werden. Das Filtrat wird eingedampft und das Reak-
tionsprodukt wird unter Eiskühlung mit einer Mischung
aus 106 ml Acetanhydrid und 6 ml konz. Schwefelsäure ver-
setzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reak-
25 tionsgemisch wird auf 500 ml Wasser gegossen, dreimal mit
Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen
Phasen werden je dreimal mit 100 ml gesättigter Natrium-
hydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen,
über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einge-
30 dampft. Der Rückstand wird zunächst mit 10 ml Methanol

und dann mit 300-400 ml Ether versetzt und über Nacht kalt gestellt. Der gebildete Kristallniederschlag wird abgesaugt und mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 4-6 g, Schmp.: 205-209 °C.

- 5 Das so erhaltene Pentaacetat zeigt im 400 MHz NMR-Spektrum noch geringe Verunreinigung durch das Hexaacetat von myo-Inosit, kann aber ohne weitere Reinigung zur Darstellung von scyllo-Inosit eingesetzt werden.

Scyllo-Inosit:

- 10 Zu einer Suspension von 5,0 g Pentaacetat der myo-Inosose in 125 ml absol. Methanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 0,75 g Natriumborhydrid in 125 ml absol. Methanol getropft und noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 2n Salzsäure angesäuert
15 und auf 20 ml eingeeengt. Zur Abtrennung des Borates wird noch mehrmals mit 200 ml Methanol versetzt und abdestilliert. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 30-50 ml Wasser gelöst, über eine Kationenaustauschersäule (100 g Levatit SC 102 H) filtriert und
20 mit Wasser nachgewaschen, bis das Filtrat neutral reagiert. Die wäßrige Lösung wird bis auf ca. 20 ml eingeeengt, mit 200-250 ml Methanol versetzt und kalt gestellt.

Das als feine, farblose Kristalle abgeschiedene scyllo-Inosit wird abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen.

- 25 Ausbeute: 1,6-1,8 g, Schmp.: 345-347 °C.

Durch Einengen der Mutterlauge kann ein zweites, weniger reines Kristallisat erhalten werden.